



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES**  
**GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

**NATHÁLIA LABOISSIÈRE CARDOSO**

**O USO DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO TRATAMENTO DE  
RUGAS DINÂMICAS PERIORBITAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado em forma de artigo  
como requisito do bacharelado em  
Biomedicina do Centro  
Universitário de Brasília sob a  
orientação da Prof. Msc. Graziela  
Silveira Araújo

Brasília  
2020

## O uso de toxina botulínica tipo A no tratamento de rugas dinâmicas periorbitais

Nathália Laboissière Cardoso\*  
Graziela Silveira Araújo\*\*

### Resumo

As rugas dinâmicas periorbitais são disfunções estéticas resultantes do envelhecimento intrínseco, no entanto, os fatores do envelhecimento extrínseco, podem intensificar essas alterações. A qualidade de vida dos pacientes e aceitação própria são aumentadas ao efetuar terapias estéticas, como a administração da toxina botulínica. As neurotoxinas são produzidas pela bactéria *Clostridium botulinum*, e somente a tipo A é usada na amenização e prevenção de rugas. O objetivo desse trabalho foi descrever a eficácia desse tratamento estético com a toxina botulínica tipo A nas rugas dinâmicas periorbitais, relatando sua preparação, os riscos e os mecanismos de ação. O artigo foi feito através de uma revisão bibliográfica de caráter narrativo de literatura nacional e internacional. A busca do material de referência foi realizada no SCIELO, NCBI, BVS, Pubmed, e Google Acadêmico. A toxina apresenta um avanço na estética por sua eficácia e segurança, entretanto, seguir os protocolos e o conhecimento anatômico são cruciais para realizar o melhor tratamento.

Palavras-chave: toxina botulínica; tratamento; biomedicina estética; rejuvenescimento; rugas dinâmica periorbitais; disfunções estéticas;

### The use of botulinum toxin type A on the treatment of dynamic periorbital wrinkles

#### Abstract

The dynamic periorbital wrinkles are esthetics disfunctions resulting of intrinsic ageing, however, the factors of extrinsic ageing may intensifie these changes. The life quality and self acceptance of the pacients are increased by effecting esthetics therapy, such as the administration of botulinum toxin. The neurotoxin are produced by *Clostridium botulinum* bacteria, and only the type A is used on the softening and prevention of wrinkles. The objective of this work was to describe the effectiveness of this aesthetic treatment with botulinum toxin type A at dynamic periorbital wrinkles dynamic periorbital wrinkles, reporting its preparation, risks and mechanisms of action. The article was made through a bibliographic revision of the narrative form on the international and national literature. The search references were found on SCIELO, NCBI, BVS, Pubmed, and Academic Google. The toxins presentes na advance on the esthetics because of your efficiency and security, therefore, follow the protocols and the anatomic knowledge are crucials to perform a better treatment.

Keywords: botulinum toxin; treatment; esthetics biomedicine; rejuvenation; dynamic periorbital wrinkles; esthetics disfunctions;

\* Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília - UniCEUB.

\*\* Biomédica - Centro Universitário de Brasília –UniCEUB; Mestre em Fisiopatologia Médica - Universidade Estadual de Campinas– UNICAMP; Docente de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB

## 1. INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade há uma admiração pela beleza e pelas artes plásticas, e isso desencadeou uma preocupação voltada para o corpo humano que se mantém até os dias atuais. É importante salientar que o termo ‘saúde’ engloba não apenas o funcionamento normal do organismo, mas também o bem-estar físico, mental e social, de acordo com a Organização Mundial de Saúde. Sendo assim, a aparência tem uma grande influência na saúde psicológica, e o uso de procedimentos estéticos auxiliam na melhora da autoestima e da autoaceitação aprimorando a qualidade de vida dos indivíduos (PEREZ; VASCONCELOS, 2014).

Com o processo fisiológico do desenvolvimento e senescência algumas disfunções estéticas (como acne ativa e cicatrizes associadas, melasmas, alopecia, olheiras, gordura localizada, estrias, flacidez, papada e, especialmente, rugas) podem aparecer, afetando as relações “biopsicossociais” do ser. Entretanto, ressalta-se, que essas alterações adquiridas não são sinônimo de doença, pois não apresentam risco de vida para o indivíduo e não precisam de tratamento medicamentoso nem cirúrgico (KAMIZATO; BRITO, 2014; STEINER; ADDOR, 2014).

As rugas são linhas marcadas que aparecem e se aprofundam na pele com o passar do tempo, um dos primeiros sinais do envelhecimento, pois a pele é o órgão que mais tem contato com o meio externo ao longo da vida e, assim, está sujeita a sofrer alterações a todo instante (AYRES; SANDOVAL, 2016).

Há três tipos de rugas faciais, as primeiras a serem notadas são as rugas dinâmicas, que aparecem quando o rosto está em movimento. O outro tipo são as rugas estáticas, visíveis mesmo sem repouso encontradas, em que a diferença desses dois tipos é a profundidade. E a última categoria de rugas são as rugas gravitacionais, receberam esse nome por surgirem em decorrência da gravidade, que puxa a pele afinada para baixo (NEIVA, 2019).

As rugas dinâmicas periorbitais estão no topo da lista de queixas que os pacientes apresentam, são comumente conhecidas como “pés de galinha” e são causadas pela hiperatividade dos músculos periorbitais. Assim, a aplicação da toxina botulínica nos músculos ao redor dos olhos é usada para diminuir as linhas de expressão, no entanto, é uma área que pode gerar inúmeros efeitos colaterais indesejados (EL-MINAWI, 2010)

Inicialmente, a toxina botulínica era vista apenas como um potente veneno, produzida pelo agente causador do botulismo. Posteriormente, o uso dessa toxina foi conquistado na prática clínica, transformando o veneno em remédio. Os primeiros relatos sobre o botulismo começaram a ocorrer na Alemanha no final do século XVIII, em decorrência a falta de medidas sanitárias na produtividade rural dos alimentos durante a Guerra Napoleônica,

ocasionando a epidemia conhecida como “envenenamento por salsichas” (TING; FREIMAN, 2004).

O primeiro estudo descritivo do botulismo foi feito por Justinus Kerner em 1817, no qual associou as mortes de intoxicação com o veneno encontrado nas salsichas. Além disso, concluiu que essa substância interferia na excitação do sistema nervoso periférico autônomo, permitindo, posteriormente, a publicação de duas monografias sobre o mecanismo de ação e características clínicas da enfermidade (DRESSLER, 2005).

A palavra em latim *botulus* representa salsicha, devido a confirmação desse alimento associado a epidemia que ocorreu. A doença botulismo é resultado da ação da neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum* que, normalmente, é causada pela ingestão de alimentos contaminados com essa substância tóxica (POLAQUINI *et al.*, 1997; GELLI *et al.*, 2002; FRANCO *et al.*, 2001).

Após a primeira descrição do botulismo, houve um longo trajeto em que a toxina botulínica passou por purificações para usos terapêuticos e, posteriormente, se tornou um dos principais aliados aos profissionais da estética facial (AYRES; SANDOVAL, 2016).

A toxina é considerada um neuromodulador que bloqueia a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, impedindo a comunicação do impulso nervoso de um neurônio para o músculo. Esse mecanismo, dentro do procedimento estético, desencadeia um relaxamento local na aplicação, inibindo a contração muscular e conseguindo amenizar rugas (STEINER; ADDOR, 2014).

A toxina botulínica tipo A (TXB-A) tem sido usada para o tratamento de rugas dinâmicas e estáticas procurando melhorar a simetria facial com o objetivo de deixar o rosto com uma expressão menos cansada e envelhecida. A TXB-A é um tratamento cosmético eficiente para restabelecer, corrigir as disfunções estéticas, e suavizar as imperfeições faciais (FERREIRA *et al.*, 2014).

Diante disto, o objetivo deste estudo é descrever a eficácia do tratamento estético com a toxina botulínica tipo A nas rugas dinâmicas periorbitais relatando sua preparação, os riscos e os mecanismos de ação.

## 2. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura realizada no período de setembro de 2019 a maio de 2020, por meio da busca de artigos científicos datados entre os anos de 1980 a 2019, desde as primeiras publicações até as mais recentes. Esse tipo de artigo

consiste em usar diferentes fontes de pesquisas e informações para fundamentar um objetivo e fazer uma interpretação e análise pessoal do autor.

A pesquisa foi realizada nas bases de dados vindos do Pubmed/Medline, NCBI, BVS Scielo e Google Acadêmico. Além disso, foram utilizados livros, monografias, artigos, revistas, dissertações e teses existentes na Biblioteca Online e na Biblioteca Reitor João Herculino do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB, no que condiz ao acervo físico e virtual.

As palavras chave utilizadas na procura dos artigos científicos nas bases de dados Scielo e Google Acadêmico foram: toxina botulínica, tratamento, biomedicina estética, rejuvenescimento, rugas dinâmica, e disfunções estéticas. Na base de dados PubMed/Medline as pesquisas foram realizadas por meio da utilização dos MeshTerms com procura nas mesmas palavras em língua inglesa.

Como critérios de inclusão foram definidos artigos que foram publicados nos últimos 40 anos nas línguas português e inglês, disponíveis em domínio público, bem como, livros – texto, teses, dissertação, revistas e monografia. Já como critério de exclusão foram excluídos para leitura na íntegra os artigos que não condiziam com o tema deste estudo, artigos repetidos, artigos pagos e artigos em espanhol e, assim, depois de definido os critérios foi iniciada a análise dos mesmos.

### **3. DESENVOLVIMENTO**

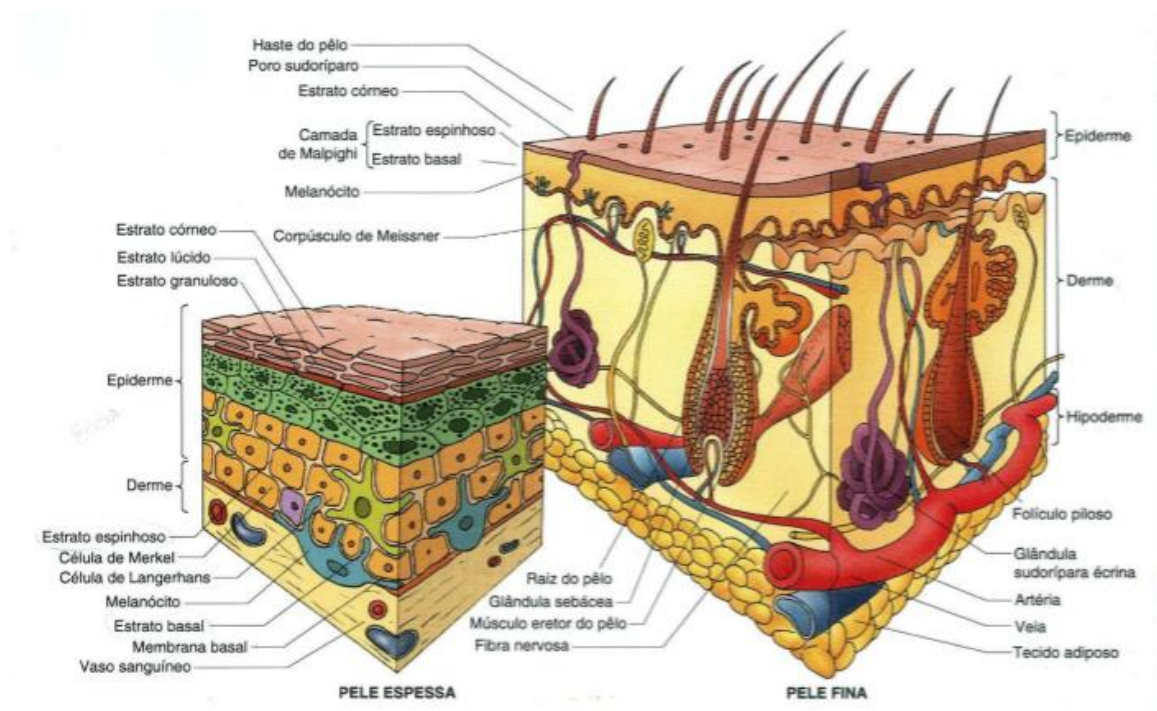
#### **3.1. Fisiologia do envelhecimento cutâneo**

A pele tem inúmeras funções como: o revestimento de todo o corpo, proteção, função sensitiva, controle homeostático e metabólico. No entanto, com o decorrer dos anos, esse órgão sofre um processo fisiológico de declínio das funções e o tecido conjuntivo começa a se deteriorar perdendo aos poucos os componentes e provocando depressões. A pele vai se tornando então cada vez mais vulnerável pela perda de colágeno, gordura, vasos sanguíneos, entre outras estruturas. Todas essas alterações possibilita o aparecimento de flacidez, linhas de expressão e, rugas (GUIRRO, 2004).

A pele possui duas camadas: uma externa chamada epiderme e a mais profunda chamada derme. A epiderme apresenta cinco zonas morfológicamente diferentes, analisando a área mais externa para a mais interna são: estrato córneo, estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinhoso e estrato basal. Os principais tipos celulares dessa camada são: queratinócitos, células de Langerhans, células de Merkel e melanócitos. Já a camada da

derme, tem duas zonas: camada papilar e camada reticular, sendo as principais células os fibroblastos (Figura 1) (GARTNER; HIATT, 2003).

**Figura 1** – Desenho esquemático de pele fina



Fonte: Gartner e Hiatt (2003).

A hipoderme não é considerada parte da pele, apesar de se situar abaixo da derme, essa camada subcutânea apenas faz a ancora da derme com outros tecidos e órgãos, sendo constituída de células adiposas (TORTORA, 2008).

Todos os órgãos sofrem deterioração gradual ao longo do tempo, morfologicamente e fisiologicamente. No entanto, a pele é o órgão mais afetado por possuir um acervo de agressões físicas, químicas e mecânicas pelo contato ao meio externo. As regiões mais expostas do corpo, como o rosto, podem ser afetadas por fatores extrínsecos diversos, como a radiação solar, a poluição, o fumo, drogas e o sedentarismo, ocasionando o envelhecimento prematuro. Entre os fatores intrínsecos, pode-se elencar: genética, hormônios, sistema imunológico, desidratação e estresse (STEINER; ADDOR, 2014).

Nesse contexto, a manifestação do envelhecimento se inicia, normalmente, a partir dos 30 anos e essas mudanças podem ser classificadas em duas formas, o envelhecimento intrínseco, conhecido como cronológico/natural ou cronossenescência, e o extrínseco, conhecido como fotoenvelhecimento ou actiossenescência (RIBEIRO, 2010).

No ponto de vista biológico, existem diversas explicações para o envelhecimento, algumas enaltecem o controle genético do envelhecimento celular, já outras ressaltam as agressões externas que são frequentemente expostas. Em todas as situações, incluindo, principalmente, as reações metabólicas endógenas, ocorrem uma síntese proteica deficiente e uma distorção da estabilidade molecular que causa alterações nos tecidos e nos sistemas que o compõem (FARNATTI, 2002; CARVALHO, 1999).

Há inúmeras teorias propostas que visam explicar o envelhecimento cutâneo, cada qual com seu conjunto de conceitos, fatos e indicadores, tais como: mutações em genes únicos, mutações em DNA (ácido desoxirribonucleico) mitocondrial, diminuição da capacidade de reparo do DNA, radicais livres, perda de telômeros, e outras teorias de bases genéticas. Apesar dos avanços da ciência e dos novos conhecimentos sobre os mecanismos envolvidos no envelhecimento cutâneo, há muitos aspectos que continuam sem explicação, sendo necessárias mais pesquisas na área, correlacionando prevenções e doenças associadas (STEINER; ADDOR, 2014).

Uma teoria importante é a do relógio biológico, uma das pioneiras em explicar o processo do envelhecimento, constando que cada organismo possui um relógio que determinaria o início do surgimento das características da senescência. Dentro desse conceito, apareceram outras teorias afirmando que o processo também seria geneticamente programado. De acordo com essa programação, o período de tempo disponível até a morte do indivíduo deveria conciliar as necessidades da reprodução humana com o não sobrecarregamento de descendentes no ambiente, garantindo um quantitativo mínimo para a preservação da espécie (GRIGLIATTI, 1987).

Os processos de envelhecimento intrínseco e extrínseco, mostram evidências de alterações fisiopatológicas produzidas por mecanismos biológicos, bioquímicos e moleculares. Por isso, a teoria dos radicais livres é considerada a mais abrangente sobre esses mecanismos, e mais cientificamente aceita na atualidade (JEANKINS, 2002).

Essa teoria defende que o desenvolvimento lento de danos celulares irreversíveis leva ao envelhecimento, causados por moléculas instáveis no organismo, os radicais livres. Deste modo, esses agentes desencadeiam inúmeros processos deletérios, danificando tecidos, alterando células sadias e seus materiais genéticos associados (FARNATTI, 2002; SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004).

Além disso, no envelhecimento cronológico ocorre mudanças na capacidade de regular o metabolismo, o que contribui para que o sistema se torne menos eficiente. As oxidações químicas e enzimáticas que geram os radicais livres acabam acelerando esse

evento, causando um estresse oxidativo, em que o maior dano é a peroxidação dos ácidos graxos da dupla camada lipídica, resultando na morte celular. Para o controle dessa atividade, a pele possui um mecanismo de proteção realizados por enzimas, vitaminas e agentes quelantes de íons metálicos (HIRATA; *et al.*, 2004).

A defesa do organismo ocorre por meio da ação dos antioxidantes, que mesmo em pequena concentração consegue atuar inibindo ou atrasando as taxas de oxidação. No entanto, esse mecanismo não consegue evitar completamente os danos causados pelos radicais livres, embora sua ausência favoreça a ocorrência destes. A proteção atua em duas linhas: em detoxificar o agente antes de causar lesões ou a reparação da lesão ocorrida por meio de ácido ascórbico (vitamina C), glutathione-redutase, entre outras substâncias (VASCONCELOS, 2012; ROSS; MOLDEUS, 1990).

A fonte dos radicais livres pode ser endógena e exógena. As endógenas são aquelas associadas às reações metabólicas, reações de oxidação na mitocôndria e a fagocitose na inflamação. Já as exógenas, envolvem a radiação solar, produtos químicos, poluição, cigarro, alimentação inadequada, atividades físicas extenuantes e medicamentos. Caso a produção de radicais livres for pequena, a quantidade limitada é aniquilada rapidamente ao combinar-se com outras moléculas. Mas nas situações em que são produzidos em excesso leva ao desequilíbrio dos agentes e dos antioxidantes (JAY, *et al.*, 1998; SINHORINI, 2013).

Esses agentes roubam elétrons de moléculas vizinhas para ficarem estáveis, com isso essas moléculas danificadas se transformam em radicais livres e começam uma reação em cadeia. Nessas reações pode ocorrer a modificação de estruturas biomoleculares e lesão ao DNA celular. O material genético modificado interfere nas funções celulares como: a desidrogenação, a hidroxilação e a glicação proteica. A glicação afetada, por exemplo, altera os ofícios biológicos das proteínas, como o colágeno e proteoglicanas, que consequentemente, mudam as estruturas das membranas, a organização celular da região e aumentam a flacidez da pele (BIANCHI; ANTUNES, 1999; HIRATA; *et al.*, 2004).

De qualquer maneira, o envelhecimento é inevitável. Pois, esse evento está entrelaçado com as ações da genética e as reações metabólicas do organismo. Embora, possa ocorrer um sincronismo de desgaste do corpo humano, há uma chance de não afetar da mesma maneira e ao mesmo tempo outros órgãos (KEDE; SABATOVICH, 2004; OLIVEIRA, 2014; RIEGER, 1996).

As principais mudanças morfológicas macroscópicas relacionadas ao envelhecimento são: ressecamento da pele, formação de rugas, flacidez, alteração na pigmentação e lesões proliferativas. Além disso, as mudanças no tecido conjuntivo atuam como alicerce das



modificações da aparência externa, por conta da desarmonização dos componentes faciais. Diante do exposto, observa-se que o envelhecimento da pele é fruto de inúmeras modificações biomoleculares (KONO; *et al.*, 1990; MAIO, 2011).

Há diversos tipos de alterações histológicas na pele humana oriundas do envelhecimento intrínseco, e essas variações podem ocorrer na epiderme, na derme e nos anexos cutâneos. A alteração morfológica microscópica mais importante é o achatamento da junção dermoepidérmica associado à destruição das papilas dérmicas, invaginações na epiderme, perda de lipídeos, e aparecimento de diferentes tamanhos celulares com formas variáveis. Essa mudança ocasiona menor comunicação entre as camadas, dificuldade de transferência de nutrientes e menor resistência a tensão (AYRES; SANDOVAL, 2016).

A camada da derme proporciona resistência e elasticidade para a pele. Com o passar dos anos, o suporte estrutural vai se perdendo, tornando a pele menos elástica, mais fina e menos resistente à fatores externos (DUTHIE; KATZ, 2002).

Por outro lado, analisando as alterações dérmicas, ocorre o encurtamento das alças capilares, surgimento de terminações nervosas anormais, perda de volume, diminuição de vasos sanguíneos e destruição parcial das camadas dérmicas. A perda de espessura dessa camada nos idosos, produz uma transparência na pele junto à uma redução no número de fibroblastos, mastócitos e vênulas. A baixa vascularização causa atrofia nas glândulas e as fibras elásticas engrossam com a idade, depois desaparecem completamente. Por fim, as alterações dos anexos cutâneos estão relacionadas com a cor do cabelo, densidade e distribuição (Tabela 1) (AYRES; SANDOVAL, 2016; MAIO, 2011).

**Tabela 1** – Alterações histológicas da pele humana decorrentes do envelhecimento intrínseco

Epiderme	Derme	Anexos cutâneos
Achatamento da junção dermoepidérmica	Atrofia (perda de volume dérmico)	Cabelos grisalhos
Espessura variável	Poucos fibroblastos	Perda de cabelos
Tamanho e forma celulares variáveis	Poucos mastócitos	Conversão de pelos terminais e velosos
Atipia nuclear ocasional	Poucos vasos sanguíneos	Placas ungueais anormais
Perda de melanócitos	Encurtamento das alças capilares	Poucas glândulas
Poucas células de Langerhans	Terminações nervosas anormais	-----

Fonte: AYRES e SANDOVAL (2016)

O envelhecimento da epiderme reduz a espessura e afeta o arranjo compacto dos queratinócitos, havendo um decréscimo no tamanho dessas células e um achatamento nas

células basais. Os queratinócitos produzem queratina, uma proteína fibrosa filamentosa que garante firmeza e proteção mecânica, afetando a camada protetora. Além disso, o número de melanócitos diminui junto com o número de células de Langerhans, células lipídicas e células de Merkel. Os melanócitos auxiliam na proteção dos raios ultravioletas através da produção da melanina, esse pigmento pode ficar mais ativo em casos senis, causando manchas hiperocrômicas, enquanto a diminuição de células produtoras pode causar manchas hipocrômicas (ORÍÁ *et al.*, 2003; MOIR, 2004).

A células de Merkel são ligadas às terminações nervosas sensitivas atuando como receptores de tato ou pressão, quando essas são afetadas pelo envelhecimento, a percepção sensorial diminui. Os lipídeos intercelulares atuam como uma barreira cutânea, e ao diminuir sua capacidade de biossíntese, a pele se torna mais permeável e suscetível à perda de água, desencadeando descamações, fissuras e ressecamento. O reconhecimento de antígenos é feito pelas células de Langerhans, e a partir da redução da sua quantidade afeta diretamente a ativação do sistema imunológico contra partículas estranhas e microrganismos (TESSINARY, 2019; RIBEIRO, 2010).

Na derme, a redução dos fibroblastos causa uma lenta cicatrização de ferimentos por culpa do decréscimo da atividade enzimática e pela menor produção de proteínas, tais como: colágeno, elastina, proteoglicanas, glicosaminoglicanas e glicoproteínas. A resistência e a elasticidade da pele são proporcionadas pelo colágeno e pela elastina, quando ocorre degradação dessas proteínas favorece a ocorrência de rugas e flacidez. Além disso, a quantidade do colágeno é maior durante a infância, a sua produção se estabiliza por volta dos 25 anos e diminui até parar durante a velhice (DUTHIE; KATZ, 2002; BRANDT; REYNOSO, 2003).

O envelhecimento cronológico é proporcional à idade, aos ciclos hormonais, atividade do sistema imune, hidratação e predisposição genética. O papel dos hormônios, bem como suas respectivas influências no envelhecimento tem sido estudado ao longo dos anos, como por exemplo: as alterações cutâneas marcantes pós-menopausa nas mulheres, os efeitos revertidos pela reposição hormonal com estrógeno, e os indivíduos deficientes em hormônio do crescimento apresentarem maiores sinais de envelhecimento precoce (STEINER; ADDOR, 2014).

Além de todos os aspectos comuns da pele, vale considerar que independentemente da idade do paciente, há diferentes fenótipos na população, que apresentam variações nas suas características como: na espessura da pele, na distribuição celular, e densidade da microvasculatura (ORÍÁ *et al.*, 2003; ROTTA, 2008).

### 3.2. Classificação de rugas

As rugas são linhas, depressões e marcas que se estabelecem na pele ao passar do tempo, podendo ocorrer em qualquer região do corpo e se desenvolve principalmente em lugares aonde a pele é mais fina. O sentido das rugas é determinado pela direção da ação muscular e no contorno dessas regiões. Desse jeito, quando os músculos contraem é possível visualizar a formação de rugas com profundidades variadas (AYRES; SANDOVAL, 2016).

As rugas aparecem com o processo natural do envelhecimento intrínseco, e podem ser potencializadas pelos fatores extrínsecos. O rosto é um dos locais que mais apresentam rugas pelo fato dos músculos da face possuírem um caráter funcional e de aspecto anatômico. Além disso, tem a maior capacidade de expressão como a ação da mastigação, fonação e piscar de olhos. Algumas rugas faciais são congênitas, enquanto outras são adquiridas, ou pelo menos exacerbadas. Um exemplo comum é quando as rugas dinâmicas são expostas a efeitos solares, podendo assim ser tornarem estáticas (MADEIRA, 1998).

Há diversos meios que diferenciam as rugas faciais, através de sistemas, escalas e classificações. Esses meios auxiliam na escolha da melhor terapia para cada indivíduo, e ainda permite elaborar normas para os procedimentos (LEMPERLE *et al.*, 2001).

As rugas podem ser classificadas entre superficiais e profundas, as superficiais têm como causa o envelhecimento cronológico, e já as profundas são a evolução das rugas potencializadas por fatores extrínsecos, isto é, o fotoenvelhecimento. Os surgimentos de rugas podem ser estimulados por fatores como: ação do sol, alimentação inadequada, regiões com poluição e pouca umidade, uso de tabaco, álcool, e outras drogas. Ainda dentro dessa classificação, as rugas podem ser dinâmicas que ficam evidentes durante a movimentação dos músculos e expressões faciais, e podem ser estáticas que mostram sulcos mesmo sem a movimentação muscular. O outro tipo de rugas são chamadas de gravitacionais e são geradas pela flacidez e pela ação da gravidade em idades mais avançadas (NOGUEIRA, 2016).

O protocolo de análise facial para procedimentos estéticos possui a classificação do envelhecimento feita por Richard Glogau, em que a pele é agrupada entre quatro graus de acordo com os sinais de envelhecimento. No grau I, há um envelhecimento suave, discretas alterações pigmentares, poucas sequelas de acne e rugas mínimas. O grau II apresenta envelhecimento moderado, manchas senis, lesões de acne e as linhas começaram a surgir no sorriso. Já o grau III, é um envelhecimento avançado, aspecto abatido, rugas sem movimento, cicatrizes acneicas, ceratoses visíveis, e discromia. E por fim, o grau IV é um envelhecimento grave, com rugas disseminadas, flacidez, cicatrizes acneicas e a pele enrugada por completo.

No caso de tratamento de rugas dinâmicas, estas se enquadram no grau I e no grau II (Tabela 2) (AYRES; SANDOVAL, 2016; GLOGAU, 1996).

**Tabela 2** – Escala de Glogau para classificação do envelhecimento de pele

Grupos	Classificação	Faixa Etária	Descrição
I	Leve	28 a 35 anos	Sem rugas
II	Moderado	35 a 50 anos	Rugas dinâmicas
III	Avançado	50 a 65 anos	Rugas Estáticas
IV	Grave	60 a 75 anos	Rugas gravitacionais

Fonte: Adaptação Ayres e Sandoval (2016).

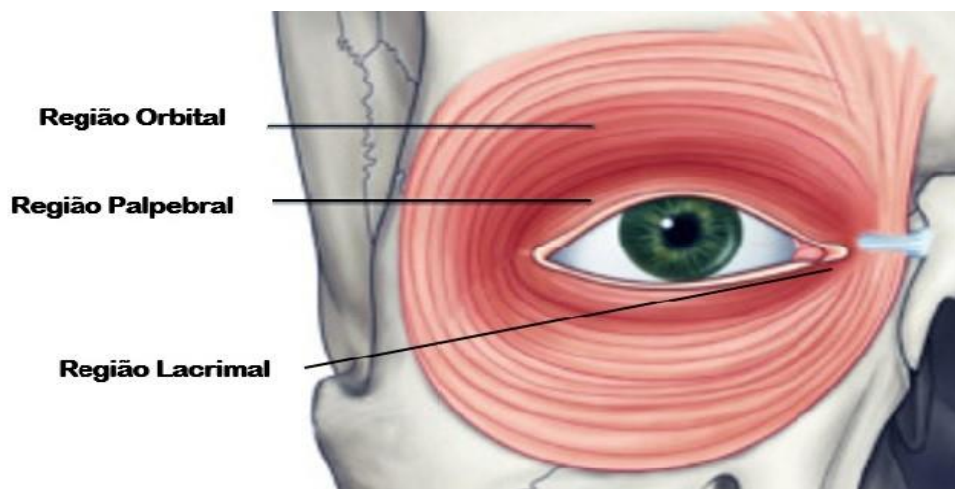
As expressões faciais espontâneas e as mímicas forçadas servem para avaliar e classificar as rugas em estáticas ou dinâmicas, e ainda são usadas como referência para identificar os pontos de aplicação da toxina botulínica. O diagnóstico de uma ruga dinâmica ocorre ao analisar o paciente enquanto este faz mímicas faciais, aquelas que cessam com o fim da ação muscular são consideradas dinâmicas. A toxina botulínica é usada no tratamento não cirúrgico com a função de promover a amenização das linhas e evitar que as marcas fiquem permanentes na pele, isto é, se tornem rugas estáticas (FLÁVIO, 2019).

Analisando os músculos, é possível afirmar que a ação muscular determina os padrões individuais da mímica, influenciando as partes moles e os ossos da face. Desse modo, quanto maior for o entrelaçamento entre as fibras musculares, mais sutil será a mímica (MAIO, 2011).

### 3.3. Rugas dinâmicas periorbitais

As rugas periórbitas dinâmicas constituem o maior número de queixas realizada pelos pacientes. Essa categoria de rugas é apresentada por linhas radiais na região lateral dos olhos e são provocadas pela contração da porção lateral do músculo orbicular, principalmente, pela ação do sorriso. O músculo dessa área é um esfíncter fino que circunda os olhos possuindo três porções: a orbital, palpebral e lacrimal. Além de provocar as rugas laterais da órbita, os famosos “pés de galinha”, contribui para a aptose de supercílios que são comuns no envelhecimento facial. A maior importância de tratamento com toxina botulínica é na região orbital, que é a mais espessa gerando elipses junto as fibras do musculo frontal (Figura 2) (AYRES; SANDOVAL, 2016).

**Figura 2** – Regiões do músculo liso periorbital



Fonte: Adaptação Rita (2016).

Além da anatomia do músculo orbicular dos olhos, é preciso saber a função de cada região durante um procedimento estético. A parte orbital e palpebral tem como função fechar os olhos em uma ação de esfíncter, enquanto a função de piscar é realizada apenas pela parte palpebral. E a função de drenagem do líquido lacrimal é da parte lacrimal. As duas primeiras partes têm como origem um ângulo medial do olho no ligamento palpebral medial, englobando a pele em volta do olho, fronte e bochecha. Já a parte lacrimal vem da crista lateral posterior na inserção ao redor dos canalículos lagrimais, glabella e glândula lacrimal (MAIO, 2011).

O músculo periorbital se encontra mais na superfície por estar aderido à pele, e sabendo dessa localização, os tratamentos com toxina botulínica na região não terão aplicações profundas. Dessa maneira, é possível evitar riscos, reduzir as rugas laterais e elevar o terço lateral das sobrancelhas (AYRES; SANDOVAL, 2016).

Outra escala importante usada na análise rugas é a classificação de linhas de marionetes criada pelo casal Carruthers. Nessa escala examina-se as rugas “pés de galinha” que são os sulcos da região orbicular dos olhos, sendo possível observar as rugas com o rosto parado e a formação de depressões durante as expressões faciais. As rugas dinâmicas englobaram a classificação Tipo Zero, Tipo 1 e Tipo 2. A empresa *Mers Pharmaceuticals* possui os direitos autorais tanto dessa escala, tanto como na classificação de Glogau (Figura 3) (CARRUTHERS; *et al.*, 2010).

**Figura 3** - Escala validada para Classificação das Linhas do orbicular dos olhos



Fonte: Carruthers *et al* (2010).

Após o tratamento com toxina botulínica tipo A, as rugas conhecidas como “pés de galinha” em pacientes mais jovens tem resposta quase completa, apagando quase totalmente as linhas. Além disso, tem uma melhoria substancial na profundidade das rugas, podendo ter uma melhora de 40 a 90% na movimentação (Figura 4) (INJECTORS CLUB, 2019).

**Figura 4** – Tratamento de rugas dinâmicas periorbitais com toxina botulínica tipo A



Fonte: Flávio (2019).

Ao aplicar TXB-A no músculo orbicular dos olhos reduz sua contração, consequentemente, causa uma diminuição nas rugas do canto lateral dos olhos, diminuindo também o enrugamento da pele nessa região (FLÁVIO, 2019).

### 3.4. Toxina botulínica tipo A

O *Clostridium botulinum* é uma bactéria anaeróbica Gram-positiva, formadora de esporos que são encontrados no solo, água, alimentos e fezes. As neurotoxinas produzidas por essa bactéria são de diferentes cepas e denominadas de A a H (A, B, C1, C2, D, E, F, G e H) com mais de 40 subtipos descritos. Apesar de serem diferentes antigenicamente com diferentes locais de ação nos neurônios, compartilham peso molecular semelhante e subunidade estrutural comum. As toxinas que afetam os humanos são A, B, E e F, no entanto, só surgem efeito se entrarem na terminação nervosa. Já as toxinas C e D causam a doença botulismo em aves e nos demais mamíferos (MAIO, 2011).

Depois do primeiro grande surto na Alemanha, houve no início do século XX outro surto de botulismo importante, desta vez localizado nos Estados Unidos (EUA) durante a Primeira Guerra Mundial. A partir das amostras desse segundo surto, em 1920 o Dr. Herman Sommer conseguiu isolar a neurotoxina na Universidade da Califórnia. Durante a Segunda Guerra Mundial tentaram estudar a toxina para torná-la uma arma, esses estudos felizmente não tiveram bons resultados. Já no final dos anos 60, o Dr. Alan Scott, um oftalmologista do *Smith-Kettlewell Eye Research Institute* de São Francisco, iniciou pesquisas para encontrar formas de tratamento para o desalinhamento ocular do estrabismo em que incluía o uso da neurotoxina (TING; FREIMAN, 2004; SEHGAL, 2016).

O desenvolvimento dessa neurotoxina como remédio ocorreu nos vinte anos seguintes, em que tratamentos apresentaram resultados positivos pela injeção de toxina botulínica tipo A nos músculos dos olhos para o tratamento do estrabismo, possibilitando a substituição da cirurgia convencional existente. Após outros testes laboratoriais e clínicos, a agência federal de saúde *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou oficialmente em 1989, o uso terapêutico de BOTOX® (Allergan Inc., Califórnia, USA) para o tratamento de distúrbios do movimento (JANKOVIC, 2004).

Durante a década de 90, os pacientes que estavam sendo tratados por blefaroespasmos apresentaram uma amenização nas rugas glabellares. Nessa mesma época, Elston e seus parceiros relataram diminuição das rugas faciais unilaterais em pacientes com espasmo hemifacial com a mesma neurotoxina (LACORDIA, *et al.*, 2011; SALLES *et al.*, 2014).

Os sorotipos A e B das toxinas botulínicas, conhecidas também pelas abreviações TXB-A e TXB-B, foram desenvolvidas para o uso humano. Entretanto, a única aprovada pela FDA para uso estético é a neurotoxina do tipo A, que ocorreu em 2002 no início do século XXI (AYRES; SANDOVAL, 2016).

Atualmente, há várias marcas de toxina botulínica tipo A no mercado, as principais utilizadas no Brasil são: BOTOX® (ONA, Allergan, Irvine, Califórnia, USA), DYSPORT® (ABO; Dysport/Azzalure, Ipsen), XEOMIN® (INCO; Xeomin/ocouture, Merz) e PROSIGNE® (Lanzhou/ China). A primeira a ser aprovada foi a marca BOTOX®, dessa maneira se tornou a mais divulgada servindo como uma referência para a comparação das outras marcas lançadas posteriormente e, muitas vezes, esse nome é usado como sinônimo do procedimento (MARTINS; *et al.*, 2016).

Cada marca de toxina botulínica comercializada possui características próprias por ter diversos fabricantes apesar da preparação em si ser extremamente semelhante e ter mesmo mecanismo de ação (Tabela 3) (FLÁVIO, 2019).

**Tabela 3**– Informações sobre as principais toxinas botulínicas disponíveis no Brasil

Características		Toxina Botulínica Tipo A		
Nome Comercial	BOTOX	DYSPORT	XEOMIN	PROSIGNE
Laboratório	Allergan	Azzalure	Merz	Lanzhou
Substancia Ativa	Completo de TXB-A	Completo de TXB-A	TXB-A sem Completo	TXB-A
Peso Molecular	900kDa	900kDa	1500kDa	900kDa
Mecanismo de Ação	SNAP-25	SNAP-25	SNAP-25	SNAP-25
Indicações	Linhas faciais/hiperidrose	Linhas faciais/hiperidrose	Linhas faciais	Linhas faciais/hiperidrose
Unidade	50/100/200 U	300/500 U	50/100U	50/100U
Forma Farmacêutica	Pó congelado	Pó liofilizado	Pó liofilizado	Pó liofilizado
Validade	3 anos	2 anos	3 a 4 anos	2 anos

Fonte: Adaptação Ayres e Sandoval (2016).



A TXB-A é um agente biológico manipulado laboratorialmente a partir da cultura da bactéria *Clostridium botulinum*, transformado a amostra em uma substância cristalina estável com diferentes métodos de secagem, com adição de albumina humana e embalada a vácuo em frasco estéril congelado. A purificação da solução de cultura é realizada através de uma série de precipitações em ambiente ácido até alcançar a estrutura cristalina. Esse complexo cristalino é dissolvido em uma solução salina com albumina, e no arranjo molecular possuiu uma proteína ativa de alto peso molecular e com proteínas do tipo hemaglutininas. Antes do embalar a vácuo o produto é esterilizado por meio da filtração e, por fim, congelado (AYRES; SANDOVAL, 2016; MAIO, 2011).

O processo de purificação é importante para evitar reações adversas e diminuir a antigenicidade do produto, em que retira todos os resíduos contaminantes deixando a toxina livre dos ácidos ribonucleicos e outros materiais. A albumina é necessária para estabilizar os produtos com quantidade variável em cada formula (FLÁVIO, 2019).

#### **3.4.1. Propriedades farmacêuticas e estrutura molecular**

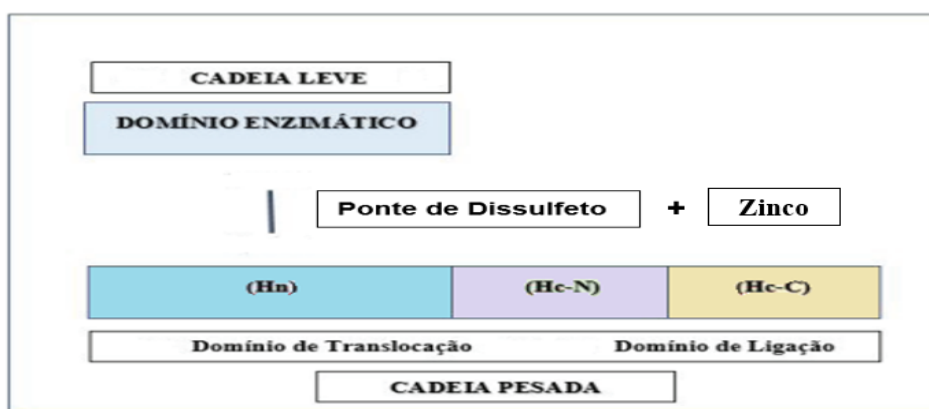
A toxina botulínica é uma droga com várias propriedades farmacêuticas, a primeira está relacionada ao mecanismo de ação que inibe a liberação de acetilcolina em neurônios motores periféricos. A segunda propriedade se refere a sua alta toxicidade, em que as aplicações realizadas requerem somente quantidades mínimas em nanogramas para alcançar os resultados desejados com uma margem de segurança dos efeitos colaterais. E a terceira, é sobre a durabilidade do efeito, que permite repetidas aplicações (SPOSITO, 2004; BORODIC *et al.*, 1992).

As fórmulas de TXB-A comerciais possuem na sua composição diferentes complexos progenitores da neurotoxina botulínica (NAP) e, portanto, contém diversos pesos moleculares com diferentes estruturas tridimensionais. Dessa maneira, as estruturas das toxinas são específicas para cada marca, resultado de vários métodos de crescimento e purificações. Além disso, cada proteína na fórmula pode conter moléculas de aminoácidos, potências e características de ação exclusivos (AYRES; SANDOVAL, 2016).

Em todos os produtos há a presença de uma cadeia peptídica simples de 150 kDa, no entanto, as marcas apresentam variações nas sequências de aminoácidos e presenças ou não proteínas extras no complexo. Essa proteína principal é a parte ativa do produto, e possui duas porções: uma cadeia leve (50kDa) e uma cadeia pesada (100 kDa) unidas por uma ponte de dissulfeto associada a um átomo de zinco. É fundamental para o início da atividade biológica da toxina botulínica que essa ponte esteja íntegra (METELO, 2014).

Todos os sorotipos agem apenas no sistema nervoso periférico, na qual impede a liberação de acetilcolina no terminal pré-sináptico da junção neuromuscular. A toxina só surge efeito se entrar na terminação nervosa, em que a cadeia principal do produto de 150 kDa entra na região do axônio terminal. A toxina botulínica, no entanto, não age no sistema nervoso central, por que não consegue passar a barreira hematoencefálica por possuir moléculas grandes na solução do seu produto (Figura 5) (MAIO, 2011).

**Figura 5** - Estrutura da cadeia dupla da toxina botulínica



Fonte: Adaptação Bispo (2019)

A cadeia leve é a porção catalítica que impede a liberação dos neurotransmissores, por meio do bloqueio das vesículas pré-sinápticas. Já a cadeia pesada é dividida em duas partes: a de translocação e a de ligação. O domínio de ligação possui duas ramificações: a de ligação acessório (Hc-C) relacionada a ligação a gangliosídeos e de proteínas sinápticas (Hc-H), relacionado com a ação de fusão da membrana e o surgimento de canais iônicos. A translocação (Hn) está associada com a conexão dos receptores extracelulares e internalização da célula nervosa, e ainda, auxilia na movimentação da cadeia leve para o citoplasma do neurônio (SPOSITO, 2009; POLI, 2002).

Os complexos progenitores da neurotoxina botulínica (NAP), tirando a proteína principal, não são farmacologicamente ativos nos terminais nervosos e são compostos por hemaglutininas (HA) e uma proteína tipo hemaglutinina não tóxica (NTNH). Essas proteínas ajudam na proteção da neurotoxina contra a degradação do sistema digestório. Os NAP podem apresentar tamanhos de 300 kDa a 900 kDa, entretanto, nem o peso molecular nem o tamanho do complexo proteico afeta as atividades farmacológicas das TXB-A. Isso acontece pela toxina se dissociar rapidamente dessas proteínas complexantes na diluição, restando mais de 85% da forma livre de 150 kDa antes do uso (AYRES; SANDOVAL, 2016).

Uma marca que difere das outras é a XEOMIN® (INCO; Xeomin/ocouture, Merz) por ser isenta de proteínas complexantes possuindo apenas a neurotoxina 150 kDa responsável pelo efeito terapêutico. Além disso, é o único produto botulínico estável durante quatro anos em temperatura ambiente, enquanto os outros possuem uma validade menor e precisam ser refrigerados (FLÁVIO, 2019).

O armazenamento normalmente é feito a uma temperatura de 2°C – 8°C, por um período aproximado de dois anos. Após a diluição, o produto deve ser utilizado até quatro horas ou armazenado na temperatura apropriada (SOARES, 2015).

De acordo com a especificidade da TXB-A, a aplicação afeta apenas a tonicidade muscular e o poder de contração do músculo, ou seja, os outros sentidos da região não são afetados. Esse fato confere segurança e previsibilidade ao profissional, no entanto, uma vez que a toxina foi instalada não é passível reverter até que ocorra naturalmente pelo organismo. Outro ponto importante é a imunogenicidade, o produto proteico pode induzir a formação de anticorpos e resultar na falha do tratamento, por isso, é preciso resguardar um período de quatro meses entre as aplicações (FLÁVIO, 2019).

### **3.4.2. Mecanismo de ação**

Para entender a ação da toxina botulínica corretamente é preciso entender o sistema nervoso, que é uma extensa rede de células nervosas estruturadas e hierarquizadas, que regula as funções e as reações aos estímulos dentro do organismo humano. Esse conjunto faz o controle das atividades dos órgãos viscerais, possuindo fibras motoras que conduzem impulsos nervosos desde os músculos lisos aos músculos do coração. O sistema nervoso periférico (SNP) tem dois tipos de neurônios: o pré-ganglionar e o pós-ganglionar. O corpo do primeiro neurônio se encontra dentro do sistema nervoso central (SNC), e o axônio se estende para fora do sistema até um gânglio, local em que o impulso é transmitido ao próximo neurônio. Os outros tipos de neurônios, tem o início após esses gânglios, conduzindo o estímulo até o órgão efector (GUYTON; HALL, 2017).

Uma transmissão neuromuscular se inicia quando a colina é transportada do líquido extracelular para o citoplasma do neurônio pelo transporte de sódio. Esse nutriente vai participar da reação de acetilação junto ao Acetil-CoA vindo das mitocôndrias, e através da ação da enzima colina acetiltransferase forma a acetilcolina. A acetilcolina é transferida para dentro de vesículas e armazenadas em grânulo (sinaptossomos). O potencial de ação ao chegar no nervo abre os canais das membranas sinápticas, causando o aumento de cálcio intracelular. Esse aumento causa a fusão das vesículas à membrana pela ação das proteínas

SNAREs (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*), ocasionando a liberação de acetilcolina no espaço sináptico. Por fim, há a ligação com os receptores na junção neuromuscular, ativando o sistema mensageiro e resultando na contração muscular (MAIO, 2011).

A toxina botulínica atua em diferentes locais no organismo: na junção neuromuscular, nos gânglios autônomos e nas terminações nervosas pós-ganglionares (AYRES; SANDOVAL, 2016).

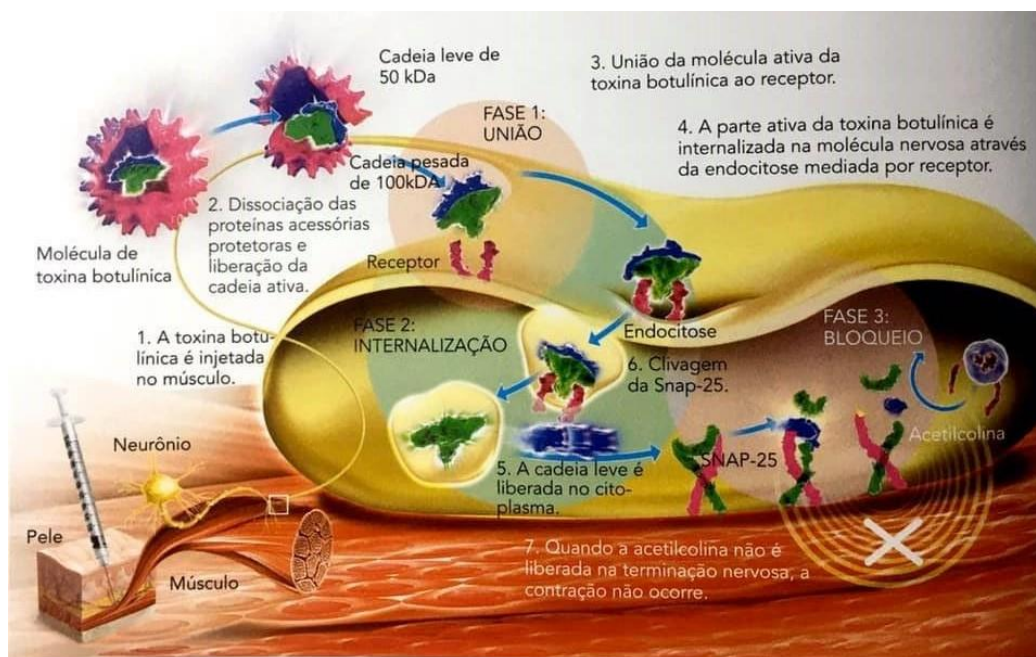
Após aplicação da toxina no músculo estriado, a substância atinge o terminal nervoso colinérgico desencadeando o mecanismo de ação dentro do neurônio. Primeiramente na fase união, as proteínas acessórias do produto, caso presentes após diluição, são dissociadas pelas proteases no meio extracelular perto do terminal. Em seguida, a proteína principal se une irreversivelmente a um receptor de elevada afinidade na membrana dos neurônios colinérgicos dos nervos motores, através do domínio de ligação Hc-C da cadeia pesada. Por meio da parte de translocação e do domínio de ligação Hc-N A da cadeia pesada permite a entrada da molécula de TXB-A para o interior da célula por meio de endocitose, invaginação da membrana, assim, uma vesícula começa a envolver as duas cadeias e termina a fase de internalização (FLÁVIO, 2019).

São as duas hélices longas e paralelas de translocação N-terminal (Hc-N) da porção pesada que fazem a mediação do processo de translocação através da membrana, possibilitando também que a cadeia leve, a parte tóxica do produto, adentre no citoplasma neural para agir (MONTECUCCO, 1996).

Uma vez dentro do axônio, as proteases agem novamente quebrando a ponte dissulfeto, e em seguida, a cadeia leve é liberada no citoplasma. A cadeia leve no citosol começa a atuar nos alvos intracelulares do completo SNARE que regulam a exocitose, que são formados pelas proteínas SNAP-25 (*Synaptosomal-Associated Protein, 25kDa*), VAMP (*Vesicle Associated Membrane Protein*) e SYNTAXIN. Essa atuação cliva o SNAP-25 pela ligação de peptídeos diferentes, mediada por zinco em meio ácido impedindo a exocitose dos neurotransmissores (FLÁVIO, 2019; CARVALHO; GAGLIANI, 2014).

Após a clivagem do SNAP-25, essa proteína não vai mais desempenhar seu papel na fusão das vesículas cheias de acetilcolina à membrana pré-sináptica, fazendo com que as vesículas sejam acumuladas no final do axônio e o neurotransmissor não seja liberado. A ausência da acetilcolina causa o bloqueio colinérgico atuando no músculo estriado gerando perda de contração (Figura 6) (AYRES; SANDOVAL, 2016).

**Figura 6** – Mecanismo de ação da TXB-A



Fonte: Flávio (2019).

De acordo com a atuação desse mecanismo, ocorre uma inibição de acetilcolina e no fim, resulta em uma paralisia flácida que impede a contração muscular (CHEN, 2012). Após a injeção ser realizada, a toxina se conecta aos receptores terminais encontrados nos nervos motores, e bloqueia a liberação de acetilcolina no terminal pré-sináptico. Desse modo, não permite a despolarização do terminal pós-sináptico, bloqueando a contração através de uma desnervação química temporária (RIBEIRO *et al.*, 2014).

Posteriormente, novos receptores para a acetilcolina são repostos fisiologicamente e reverte o processo de inibição instalado, conferindo assim segurança no tratamento. A neurotoxina não atinge o SNC, tornando o processo reversível e replicável por quantidade de vezes necessárias até atingir o objetivo (SPOSITO, 2009; FLÁVIO, 2019).

O início da resposta fisiológica é estabelecido em seis horas, enquanto o resultado clínico aparece dentro de 24 a 72 horas seguintes ao procedimento. O bloqueio dura em média duas semanas a seis meses dependendo dos fatores individuais, sendo necessário um intervalo de quatro meses para cada sessão (CARRUTHERS *et al.*, 2010).

### 3.4.3. Vias de aplicação

A toxina botulínica é injetada em grupos musculares específicos, indicado principalmente, para o tratamento do terço superior da face reduzindo as rugas glabellares (músculo prócer e corrugador), as frontais (músculo frontal), e periorbitais (lateral do

músculo orbicular dos olhos). Quando o tratamento é realizado no terço inferior da face são tratadas as rugas periorais, com aplicações no músculo orbicular da boca e no músculo mental. O efeito do uso intramuscular nesses casos apresenta resultados promissores, e existem mais cinco vias de aplicação para diferentes indicações como: a via intradérmica, intraparenquimatosa, submucosa, transepidérmica e tópica (AYRES; SANDOVAL, 2016).

Há duas formas principais de injetar a toxina no rejuvenescimento facial, a técnica padrão e a técnica de microinjeção. A padrão é a mais utilizada pelos profissionais, essa técnica consiste na injeção em ângulo perpendicular com uma agulha de calibre 30 ou 32, sendo uma das menores no mercado. A técnica de microinjeção utiliza doses pequenas da toxina botulínica em locais superficiais, também por via intramuscular, com quantidade relativamente menor que a técnica padrão com agulhas de mesmo calibre (MAIO, 2011).

As outras vias de aplicação são utilizadas nos tratamentos não-estéticos, o uso da via intraparenquimatosa, por exemplo, é feita para combater casos de fístula salivar em que há salivacão crônica em decorrência da estimulação das glândulas salivares realizadas pela acetilcolina. No caso da via submucosa, é usada para redução da rinorreia em uma rinite intrínseca. A aplicação na via tópica com a ajuda de proteínas facilitadores pode reduzir inflamações, ritides faciais e alguns locais hiperidroticos. A via transepidérmica com a ajuda de um dispositivo de microagulhamento pode facilitar a chegada de um agente terapêutico na derme. Enquanto a intradérmica, é usada no tratamento de dermatite disidrotica, hiperidrose axilar, doença de Hailey-Hailey, entre outros (AYRES; SANDOVAL, 2016).

Deve haver um cuidado na utilização da toxina botulínica nas diversas regiões de rugas e realizar uma correta profundidade no músculo, via intramuscular, para conseguir alcançar a satisfação do cliente e manter um aspecto natural. Além disso, o profissional estético deve possuir excelentes conhecimentos anatômicos faciais para que as áreas adjacentes a desejada, não sejam afetadas (DRAELOS, 2010).

Antes da aplicação deve ser feito previamente uma marcação com lápis ou caneta nos pontos, e manter um 1cm de distância dos músculos não desejados para evitar paralisia inadvertida. Durante a aplicação, o paciente pode permanecer sentado em um ângulo de 45 graus ou totalmente deitado em uma maca. O aplicador deve usar luvas e fazer o procedimento com uma seringa BD Ultra-fine. Tem a opção de empregar cremes anestésicos ou compressas de gelo para suavizar a dor da penetração, mas é obrigatório uma pressão manual posteriormente a cada agulhada. É recomendado aos pacientes a não se deitarem durante as primeiras quatro horas e não realizar exercícios físicos no dia da aplicação (AYRES; SANDOVAL, 2016).

#### 3.4.4. Pontos de aplicação em rugas dinâmicas periorbitais

O músculo orbicular dos olhos é circular, sendo um tecido mole, funcionando como esfíncter. Considerando esses fatos, não ocorre um relaxamento total quando apenas uma das suas regiões é bloqueada, diferente de outros músculos que podem ser totalmente relaxados com apenas uma aplicação (TAMURA; ODO, 2011).

Devido a presença de inúmeros pequenos vasos na região periorbital, é recomendado que as aplicações sejam injetadas superficialmente. O procedimento de amenização pode ser feito tanto pela técnica padrão, tanto por microinjeções, mas analisando o grau de envelhecimento da área para cada caso (DRAELOS, 2010).

Os pontos de aplicação de toxina botulínica no tratamento das rugas periorbitais são bem conhecidos, e envolve a região do músculo orbicular dos olhos lateral ao canto externo do olho. São descritas três marcações clássicas para a aplicação, distribuídas entre a sobrancelha e o arco zigomático, distanciando-se de 0,5 cm a 1 cm entre cada ponto, com posicionamento de 1 cm ou 2 cm do rebordo ósseo, formando um semicírculo (Figura 7) (TAMURA; ODO, 2011; AYRES; SANDOVAL, 2016).

**Figura 7** – Pontos clássicos de injeção na região periorbital



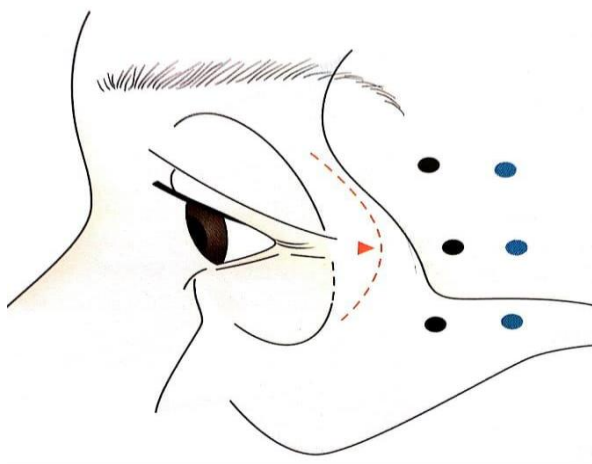
Fonte: Adaptação Flávio (2019)

A maioria das injeções periorbitais são feitas superficialmente, pelo fato dos feixes musculares estarem aderidos a pele e para evitar reações adversas. Já as punções próximas ao arco zigomático, podem ser levemente mais profundas, em que o primeiro ponto é o centro da contração máxima acompanhados pelos outros dois pontos ao redor. Caso as rugas sejam longas e estendam até as têmporas pode ser feito mais três pontos entrelaçados aos primeiros,



formando uma linha paralela de 1 cm de distância, totalizando seis marcações. Nesse caso e em situações de envelhecimento mais avançado, os pontos clássicos de injeção podem tornam-se insuficientes, causando a procura desses outros pontos para alcançar melhores resultados (Figura 8) (OLIVEIRA, *et al.*, 2016; AYRES; SANDOVAL, 2016).

**Figura 8** – Pontos extras de injeção na região periorbital



Fonte: Ayres e Sandoval (2016).

### 3. 4. 5. *Diluição e quantidade de dose*

Os músculos da mímica por ter suas inserções na derme, não tem uma fáscia no revestimento e não tem separação dos outros músculos, desse modo, aumenta a chance de difusão da toxina nessas áreas. Para conseguir ter uma atuação limitada no músculo específico, é preciso analisar os diversos perfis de difusão e decidir qual diluição deve ser usada (FLÁVIO, 2019).

Todos os produtos de toxina botulínica tipo A no Brasil, precisam ser reconstituídas antes do uso, realizando uma diluição na composição. A bula indica o uso de solução salina de cloreto de sódio a 0,9% livre de conservantes, entretanto, alguns especialistas já utilizam a solução com conservantes. Esses profissionais da saúde tem o intuito de reduzir o desconforto da aplicação com a presença de conservantes, mesmo que os estudos mais recentes mostrem que isso só ocorre em 60% dos casos (AYRES; SANDOVAL, 2016).

A toxina é termolábil, isso significa que essa substância pode perder suas propriedades em temperaturas baixas, por isso é indicado sua utilização no menor tempo possível após a diluição, em que apresenta uma estabilidade de 24 horas. Além disso, a toxina pode ser inativada ao acontecer mudanças no pH e na ebulição (SPOSITO, 2004).



Pelo fato de quase todas as toxinas serem comercializadas em pó, apresenta outro motivo para a diluição, além do perigo da difusão. No entanto, a diluição com solução salina com conservantes não apresenta ser tão eficaz quanto a diluição sem, por que tem chance de alterar o pH da solução (MOSCOLINE; OLIEVIRA, 2018).

Na reconstituição, o diluente deve ser introduzido no frasco com suavidade para evitar a formação de bolhas, e o volume varia segundo as preferências dos profissionais, mas geralmente é usado volumes de 1 a 5 ml de acordo com a área desejada (AYRES; SANDOVAL, 2016).

Uma dúvida comum é a quantidade adequada de toxina para cada músculo facial, não existe uma dose exata, apenas um intervalo de valores que podem ser usados variando em cada caso e identificação os tipos musculares desejados. Existem dois tipos no rosto: os músculos responsáveis pelas expressões faciais e os responsáveis pela mastigação. Os mastigatórios são mais longos e maiores precisando de doses altas, já os de mímica são finos, curtos e menos potentes por apenas contrair a pele, assim, requerem doses menores (FLÁVIO, 2019).

As respostas clínicas podem alterar de acordo os fatores como: duração do efeito, idade, sexo, distúrbio tratado, produção de anticorpos, entre outros. Além disso, esses fatores podem alterar o tempo de atuação da toxina botulínica entre 2 semanas até 6 meses. O recomendado é fazer o uso de uma dose menor, com maior intervalo entre as aplicações dentro proposta da terapêutica (Figura 9) (BRATZ; MALLET, 2015).

**Figura 9** – Tratamento com toxina botulínica tipo A em rugas dinâmicas periorbitais antes (A) e depois (B)



Fonte: Ayres e Sandoval (2016).

Os termos de unidade (U) é definida com base na dose letal ( $DL_{50}$ ), e essa dose corresponde para os humanos por volta de 1 ng/kg ou 1.400 U  $DL_{50}$  (SPOSITO, 2004).

A dose da TXB-A é medida em unidades de atividades biológicas (U), no entanto, as unidades dos diferentes produtos não são equivalentes possuindo apenas doses proporcionais equivalentes. Não há um número exato em unidades para as áreas aro redor dos olhos, e sim, um intervalo de unidades que é de 6U a 36U no total. As doses recomendadas para cada ponto de aplicação da área periorbital das marcas BOTOX®, XEOMIN® e PROSIGNE® variam entre 2U até 4U, já a marca DYSPORT® precisa de uma dose maior de 6U-12U por ponto (AYRES; SANDOVAL, 2016).

Ressalta-se que a toxina botulínica diluída que fica armazenada durante semanas, tende a perder com o passar do tempo sua eficácia e aumentar o risco de contaminação, independentemente da marca do produto (MAIO, 2011).

#### **3.4.6. Contraindicações**

Uma anamnese detalhada é indicada logo na chegada do paciente nos locais de atendimento estético. No primeiro momento, é preciso coletar o maior número de dados pessoais do paciente, e depois relatar as queixas e o motivo que o levaram até a clínica. Dessa maneira, é possível verificar quais áreas serão englobadas na terapia, identificar situações de risco, e indicar o tratamento mais adequado (BRATZ; MALLET, 2015).

A toxina botulínica é um medicamento seguro, com raros relatos na literatura de complicações sistêmicas, no entanto, como todo produto farmacológico tem que ser usado com cautela indo de acordo com suas indicações (FLÁVIO, 2019).

É importante conhecer as principais contraindicações para minimizar riscos antes e durante essa terapia, e há duas classificações: as contraindicações absolutas e as contraindicações relativas. Alguns desses casos, o tratamento deve ser desconsiderado, já outros representam sinais de alerta que devem ser ponderados (AYRES; SANDOVAL, 2016).

As contraindicações absolutas envolvem a alergia aos componentes do medicamento, infecção no sítio do bloqueio, gestantes, lactantes, e pacientes dismórficos. As contraindicações relativas são: doenças miastenia graves, esclerose lateral amiotrófica, miopatias, Síndrome de Lambert-Eaton, coagulopatias, doenças autoimunes, lesões dermatoses no local do tratamento e pacientes que fazem o uso de alguns medicamentos (SPOSITO, 2004).

Nas interações medicamentosas, as principais drogas que podem interagir com a toxina botulínica são aquelas que interferem na ação muscular e na junção neuromuscular,

dentre esses medicamentos destacam-se: bloqueadores de canal de cálcio, aminoglicosídeos, antibióticos, sulfato de magnésio, entre outros. A maioria dessas medicações potencializam a ação da toxina (MAIO, 2011).

Deve haver um extremo cuidado em pacientes que dependem de movimentos faciais para que o tratamento não atrapalhe o trabalho destes, e também em pacientes com dismorfismo que apresentam preocupações excessivas e psicologicamente instáveis (FLÁVIO, 2019).

### **3.4.7. Efeitos adversos**

Os efeitos indesejados após a aplicação da toxina botulínica podem ser classificados de acordo com a causa das reações, tanto pela ação da toxina no organismo, tanto pela reação à injeção. As complicações menos frequentes são a dos efeitos do produto, no entanto, quando ocorrem são mais graves comparado as reações de procedência da injeção (UEBEL, 2019).

A injeção de qualquer substância na pele pode causar reações no local do trauma, e no caso da injeção da tóxica botulínica causa sintomas de: eritema, dor, edema, equimoses, infecção, cefaleia e náuseas. Esses efeitos são oriundos do rompimento das estruturas cutâneas, da ansiedade do paciente, de traumas durante o procedimento, da vasodilatação dos capilares, da contaminação local ou da agulha, e pelo acúmulo de líquido no tecido. Esses traumas são proporcionais ao volume e à força injetados, assim, quando esses fatores são maiores, a consequência é maior. Essas complicações regredem espontaneamente, descartando a necessidade de tratamento dos sintomas (SANTOS, 2015; SPOSITO, 2004).

As complicações nas regiões periorbitais podem também ser classificadas em leves e severas, englobando as duas causas do problema. As complicações leves incluem assimetria facial, edema, cefaleia leve, infecção local, náuseas, eritema, equimoses, erupção cutânea, sintomas de gripe, e dor na área de aplicação. Por outro lado, as complicações severas incluem diplopia, infecção sistêmica, paralisia do músculo reto lateral do olho, ptose palpebral e da sobancelha, lagofalmo, síndrome do olho seco, oftalmoplegia e cefaleia severa (FLÁVIO, 2019).

A aptose palpebral é uma das complicações mais relevantes da toxina botulínica, pela queda da pálpebra afetar o campo de visão do paciente. Os fatores que aumentam a ocorrência dessa reação são: diluições muito altas, injeções próximas a borda orbital, intensa manipulação na área e maiores difusões. Normalmente, esse problema se resolve em 2 a 4 semanas, porém, em casos de extremo desconforto colírios com efeito alfa-adrenérgico são indicados (MAIO, 2011).

Uma resposta imune à toxina pode ocorrer devido alguns motivos: aplicações sucessivas, uso de dosagens inadequadas, erros na preparação, armazenamento incorreto, entre outros motivos. Como a toxina é uma substância estranha no organismo, o contato com a mesma pode desenvolver uma reação e ocorre quando administram doses maiores que 100 U (BRATZ; MALLET, 2015).

Contudo, a taxa de imunogenicidade para todos os tipos de TXB-A tende a ser baixa, e o principal fator é a indução de produção de anticorpos pela carga proteica nas doses, requerendo o uso de doses menores na terapia (AYRES; SANDOVAL, 2016).

Apesar das complicações serem na maioria leves, podem causar preocupação para o profissional e bastante incomodo para o paciente. Portanto, é de grande importância o conhecimento dessas reações, para descobrir as principais causas e evitar evoluções graves (MAIO, 2011).

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O sistema tegumentar é extremamente complexo e sofre diversas transformações ao longo dos anos. Dessa maneira, a pele é o órgão mais importante para os profissionais de estética, pelas maiores disfunções se concentrarem nessa localização. Os estudos relacionados às transformações anatômicas e fisiológicas do envelhecimento permanecem ainda hoje fragmentados, por possuir poucas atualizações sobre o assunto, exigindo que sejam feitas mais pesquisas. A teoria mais completa e aceita hoje que consegue englobar todos os mecanismos fisiopatológicos é a dos radicais livres, descrita nesse trabalho.

É notável o crescimento da inquietação da população para manter a aparência jovial, acompanhado pelo aumento das buscas por tratamentos estéticos. A eficácia do uso da toxina botulínica é comprovada por uma grande quantidade de estudos científicos, sendo um recurso terapêutico consistente na abordagem de diferentes doenças, e sendo um forte aliado na biomedicina estética. Pode-se observar nos artigos que, ao realizar o tratamento corretamente, há uma melhora significativa na qualidade de vida, uma evolução na saúde psicológica causada pela melhoria da autoestima dos pacientes e os objetivos são alcançados quase todas as vezes.

A classificação de rugas mostrou ser uma ferramenta de extrema utilidade nesse contexto, em que facilita a identificação das fases do envelhecimento junto aos melhores pontos de aplicação. Ainda que toda aplicação apresente riscos, as complicações possíveis são na sua maioria leves e passageiras. Essas reações adversas podem ser evitadas seguindo os protocolos, as normas da harmonização facial e as indicações pós tratamento.

O músculo orbicular dos olhos é uma área delicada que precisa indispensavelmente de mais atenção para o tratamento com a toxina, pois há uma grande chance de ocorrer efeitos colaterais indesejáveis na região. No entanto, seguindo os protocolos, cumprindo com rigor as dosagens essa técnica apresenta resultados satisfatórios nessa região do rosto.

Por fim, os mecanismos de ação de todas as toxinas conseguem inibir a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, produzindo como consequência a paralisia muscular. Concluindo, o uso de TBX-A no tratamento de rugas faciais dinâmicas periorbitais é seguro e bem tolerado, mostrando ser um sucesso no combate das linhas de expressão.

## 5. REFERÊNCIAS

AYRES, E. L.; SANDOVAL M. H. **Toxina Botulínica na Dermatologia**. 1. Ed. Rio de Janeiro. Editora: Guanabara Koogan LTDA, 2016.

BIANCHI, M. L. P; ANTUNES, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista Nutri**, Campinas, v. 12, n. 2, p. 123-130, mai./agos. 1999.

BISPO, L. B. A toxina botulínica como alternativa do arsenal terapêutico na odontologia. **Universidade Cidade de São Paulo (UNICID)**. São Paulo, v. 31, n. 1, p. 74-87, jan./mar. 2019.

BRANDT, F; REYNOSO, P. **Eternamente jovem: como cuidar da sua pele**. Rio de Janeiro: Campus, 2003.

BRATZ, P. D. E.; MALLET, E. K. V. Toxina botulínica tipo A: abordagens em saúde. **Revista Saúde Integrada**, Rio Grande do Sul, v. 8, n. 15, p. 198-209, fev. 2015

BORODIC, G. E.; *et al.* Contralateral injections of botulinum A toxin for the treatment of hemifacial spasm to achieve increased facial symmetry. **Plastic and Reconstructive Surgery**. Estados Unidos, v. 90, n. 6, p. 972-979, dec. 1992.

CARVALHO, P. N. *et al.* **Geriatria: fundamentos clínicos e terapêuticos**. 1. Ed. São Paulo: Atheneu, 1999.

CARVALHO, A. V. C.; GAGLIANI, L. H. Toxina botulínica: Tratamentos de enxaquecas. **Revista UNILUS de Ensino e Pesquisa**, São Paulo, v. 11, n. 22, p. 63-76, jan./mar. 2014.

CARRUTHERS, A.; *et al.* A validated facial gradingscale: The future of facial ageing measurement tools. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**. Estados Unidos, v. 12, n. 5, p.235-241, fev. 2010.

CHEN, P. Z. et al., Emerging opportunities for serotypes of botulinum neurotoxins. **The Journal of Venomous Animals and Toxins**, v. 4, n. 11, p. 1196-1222, nov. 2012.

DRAELOS, Z. D. **Dermatologia Cosmética**. São Paulo: Santos Editora, 2010.

DUTHIE, E. H; KATZ, P. R. **Geriatría Prática**. 3. ed. Rio de Janeiro: Ed. Revinter, 2002.

DRESSLER D, SABERI F.A.; BARBOSA E. R. Botulinum toxin: mechanisms of action, **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 63, n.1, mar. 2005.

EL-MINAWI, H. *et al.* The effect of Periorbital Botox Injection on the Eye. **Kasr El Aini Journal of Surgery**, Cairo, v. 11, n 3, p. 61-66, set. 2010.

FARINATTI, P. T. V. Teorias biológicas do envelhecimento genético aoestocástico. **Revista brasileira de medicina do esporte**. Rio de Janeiro, v. 08, n. 4, p. 1-10, jul./ago. 2002

FERREIRA, L. M. *et al.* Eficácia e tolerabilidade de uma nova toxina botulínica tipo A para tratamento estético de rugas faciais dinâmicas: estudo multicêntrico prospectivo de fase III. **Surgical&Cosmetic Dermatology**. São Paulo, v. 1, n. 2, p. 58 -63, mai. 2009.

FLÁVIO, A. **Toxina botulínica para harmonização facial**. 1. Ed. São Paulo: Napoleão, 2019.

FRANCO, B.D. G.M. et al. **Microbiologia dos Alimentos**, São Paulo: Editora Atheneu, 2001.

GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. **Tratado de Histologia em Cores**. 2. Ed. Campo Grande: Guanabara Koogan, 2003.

GELLI, D.S. et al. Botulism: a laboratory investigation on biological and food samples from cases and outbreaks in Brazil (1982-2001). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v.44, n.6, p. 321-324, nov./dec. 2002.

GLOGAU, R. G. Aesthetic and anatomic analysis of the aging skin. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**. Califórnia, v. 15, n. 3, p. 134-138, set. 1996.

GUIRRO, E. O; GUIRRO, R. R. **Fisioterapia Dermatofuncional: fundamentos, recursos, patologias**. 3. Ed. São Paulo: Manole, 2004.

GUYTON, A. C.; HALL, J. H. **Tratado de fisiologia médica**. 13. Ed. São Paulo: Elsevier, 2017.

GRIGLIATTI, T. A. Program medcell death and aging in *Drosophila melanogaster*. In: WOODHEAD, A. D; THOMPSON, K. H. **Evolution of longevity in animals: a comparative approach**. New York: Plenum Press, 1987. p. 193-208.

HIRATA; *et al.* Radicais Livres e o Envelhecimento Cutâneo. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, Curitiba, v. 23, n. 3, p. 418-424, fev. 2004.

INJECTORS CLUB. Tratamento com toxina botulínica ( vulgo botox) do terço médio da face – pé de galinha. São Paulo, 2019. Disponível em: <https://injectors.com.br/aplicacao-de-botox-especialista-sao-paulo/tercos/botox-para-rugas-terco-superior-especialista/botox-para-rugas-pe-de-galinha-especialista/>. Acesso em: 6 jul. 2020.

JANKOVIC, J. Botulinum toxin in clinical practice. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**. Estados Unidos, v. 75, n. 7, p. 951-957, jul. 2004.

JAY, V., *et al.* New active ingredient for aging prevention: An amazonian tree extract. **Cosmetics&Toiletries**, Estados Unidos, v. 113, n.5, p. 71-77, jun.1998

JENKINS, G. Molecular mechanisms of skin ageing. **Mechanisms of Ageing and Development**, Estados Unidos, v. 123, n. 7, p. 801-810, abr. 2002.

KAMIZATO, K. K; BRITO, S, G II. **Técnicas Estéticas Faciais**. São Paulo: Editora Erica Ltda, 2014.

KEDE, M. P. V.; SABATOVICH, O. **Dermatologia e estética**. São Paulo: Atheneu, 2004

KONO, T., *et al.* Correlation between ageing and collagen gel contractility of human fibroblasts. **Acta Dermato-Venereologica**, Alemanha, v. 70, n. 3, p.241-244, fev. 1990.

LACORDIA, M. H, F. A., *et al.* Estrabismo após toxina botulínica para fins estéticos. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, Rio de Janeiro, v. 70, n. 3, mai./jun. 2011.

LEMPERLE, G. *et al.* A classification of facial wrinkles. **Plastic and Reconstructive Surgery**, Estados Unidos, v.108, n. 6, p.1735-1750, nov. 2001.

MADEIRA, M. C. **Anatomia da face – bases anátomofuncionais para a prática odontológica**. 2. Ed. São Paulo: Sarvier, 1998.

MAIO, D. M. **Tratado de Medicina Estética**. 2. Ed. São Paulo: Editora Roca, 2011.

MOIR, R. C. **Envelhecimento do sistema tegumentar: Revisão da literatura**. 2004. 111f. Dissertação (Mestrado) Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2004.

METELO, C. S. **Aplicações Terapêuticas da Toxina Botulínica**, 2014. Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal, 2014.

MONTECUCCO, C. *et al.* Tetanus and botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic applications. **Molecular Medicine Today**, New York, v. 2, n. 10, p. 418-424, out. 1996.



MOSCOLINE, P. M.; OLIVEIRA, R. C. G. Estudo da toxina botulínica e sua diluição. **Revista UNINGÁ**, Maringá, v. 55, n. 3, p. 84-95, out./dez. 2018.

NEIVA, Juliana. Rugas: tipos, tratamentos, causas... Dermatologistas explicam se é possível prevenir as linhas de expressão. Dermaclub online, Rio de Janeiro, Mai. 2019. Disponível em: [https://www.dermaclub.com.br/blog/noticia/rugas-tipos-tratamentos-causas-dermatologistas-explicam-se-e-possivel-prevenir-as-linhas-de-expressao\\_a7424/1](https://www.dermaclub.com.br/blog/noticia/rugas-tipos-tratamentos-causas-dermatologistas-explicam-se-e-possivel-prevenir-as-linhas-de-expressao_a7424/1). Acesso em: 06 jul. 2020

NOGUEIRA, C. L. C. **A aplicação da toxina botulínica tipo A no tratamento dos sinais de envelhecimento cutâneo facial**. 2016. 46f. Monografia (especialização em Biomedicina Estética). Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa – Centro de Capacitação Educacional, Recife, 2016.

OLIVEIRA, A. L. **Curso Didático de estética - Vol. 2.2**. Ed. São Paulo: Yendis, 2014.

OLIVEIRA, G. B.; *et al.* Tratamento da porção inferior do músculo orbicular dos olhos com microdoses de toxina botulínica: série de 300 casos. **Surgical Cosmetic Dermatology**, São Paulo, v. 8, n. 3, p. 206-209, nov. 2016.

ORIÁ, R. B. *et al.* Estudo das alterações relacionadas com a idade na pele humana, utilizando métodos de histomorfometria e autofluorescência. In: Congresso Brasileiro de Dermatologia. n. 4, 2003, Rio de Janeiro. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro: ABD, 2003. ISSN 0365-0596

PEREZ, E.; VASCONCELOS, M. **Técnicas Estéticas Corporais**. São Paulo: Editora Erica Ltda, 2014.

POLAQUINI, L.E.M. *et al.* Estudo de toxina botulínica e esporos de *Clostridium botulinum* em amostras de cama de frangos, coletadas em aviários. In: REUNIÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA, 34., 1997, Juiz de Fora, MG. **Anais Brasileiros de Zootecnia**. Juiz de Fora: SBZ, 1997. p.48.

POLI, M. A; *et al.* An overview of clostridial neurotoxins. In: MASSARO, E. J. **Handbook of neurotoxicology**. Totowa: Human Press; p. 293-304, nov. 2002.

UEBEL, M. R. **Uso da toxina botulínica na prevenção de rugas dinâmicas – uma revisão da literatura**. 2019. 11f. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Farmácia Estética) - Universidade do Vale do Taquari – UNIVATES, Lajeado, 2019.

RIBEIRO, C. J. **Cosmetologia aplicada a Dermoestética**. 2. Ed. São Paulo: Pharmabook, 2010.

RITA, M. Técnica e inovação em estética e cosmetologia – Rugas Periorbitais. *Cosmética Profissional*, São Paulo, jun., 2016. Disponível em: <https://cosmeticaprofissional.net/tag/rugas-periorbitais/>. Acesso em: 20 mar. 2020.

ROSS, D.; MOLDEUS, P. Antioxidant defense systems and oxidative stress. In: VIGO-PELFREY, C. (Org.). **Membranelipidoxidation**. Florida: Boca Raton CRC, 1990. p.151-170.

ROTTA, O. **Guia de dermatologia: clínica, cirúrgica e cosmiátrica**. 1. Ed. São Paulo: Manole, 2008

SALLES, A. G, *et al.* Protocolo de aplicação bilateral de toxina botulínica tipo A para evitar assimetria no tratamento de espasmo hemifacial. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 228-234, abri. 2015.

SANTOS, C. S.; *et al.* Toxina botulínica tipo a e suas complicações na estética facial. **Episteme Transversalis**, São Paulo, v. 6, n. 2, p. 73-84, nov.2015.

SILVA, J.F.N. **A aplicação da toxina botulínica e suas complicações: revisão bibliográfica**. 2009. 134f. Dissertação do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto, Porto, 2009.

SEHGAL, V. N. **Dermatologic surgery made easy**. 2. Ed. Índia: Jaypee Brothers Medical Pub, 2016.

SINHORINI, J. L. **O que são radicais livres?**. Centro de Práticas Esportivas da Universidade de São Paulo. São Paulo, Mai, 2013. Disponível em: <http://www.cepe.usp.br/?tips=o-que-sao-radicaais-livres>. Acesso em: 22 mar, 2020.

SCHNEIDER, C.D.; OLIVEIRA, A.R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. Niterói, v. 10, n. 4, p. 308-313, jul./ago. 2004.

SOVINSKI, S. R. P.; et al. Avaliação estética da face em indivíduos com deformidades dentofaciais. **Revista CEFAC**. São Paulo, v. 18, n. 6, p. 1348-1358, nov./dez. 2016.

SPOSITO, M. M. M. Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico. **Acta fisiátrica**, v. 11, n. 1, p. 9-44, dez. 2004.

SPOSITO, M. M. M. Toxina botulínica do tipo A: mecanismo de ação. **Acta fisiátrica**, São Paulo, v. 16, n. 1, p. 25-37, mar. 2009.

SOARES, C. L. **Aplicações não cosméticas da toxina botulínica em dermatologia**. 2015. 53f. Dissertação (Mestrado) apresentado ao ciclo de estudos de Mestrado integrado em Medicina, da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2015.

STEINER, D.; ADDOR, F. **Envelhecimento cutâneo**. 1. Ed. Rio de Janeiro: Editora GEN, 2014.

TAMURA, B. M.; ODO, M. Y. Classificação das rugas periorbitárias e tratamento com a toxina botulínica tipo A. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, São Paulo, v. 3, n. 2, p. 129-134, mai. 2011.

TESSINARI, J. **Raciocínio clínico aplicado á estética facial**. 2. Ed. Rio Grande do Sul: Estética experts, 2019.

TING, P. FREIMAN, A. The story of *Clostridium botulinum*: from food poisoning to Botox. **Clinical Medicine**, London, v. 4, n. 3, p. 258-261, mai./jun. 2004.

TORTORA, G. J. **Princípios de anatomia e fisiologia**. 9. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

VASCONCELOS, T. B., *et al.* Análise do estresse oxidativo e degranulação de mastócitos em cobaias submetidas à inalação passiva da fumaça de cigarro. In: SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O PROGRESSO DA CIÊNCIA, 2012, Maranhão. **Anais da 64ª Reunião Anual da SBPC**. Maranhão: ISSN 2176-1221, 2012. p. 6129.